IDENTIFICATION OF NOVEL COMBINATION-THERAPY DRUG TARGETS, WHICH WORK IN SYNERGY TO MTOR INHIBITION USING PHYSIOLOGICAL HUMAN THREE-DIMENSIONAL CANCER MODELS.



Projektträger:
Universität für Weiterbildung Krems (Donau-Universität Krems)

Wissenschaftliche Leitung:
Dagmar Schwanzer-Pfeiffer

Weitere beteiligte Einrichtungen:
Medizinische Universität Wien

Forschungsfeld:
Biomedizin, Onkologie

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LS09-018

Projektbeginn: 02. Juli 2010

Projektende: folgt

Laufzeit: 36 Monate / beendet

Fördersumme: € 266.900,00

Kurzzusammenfassung:
Karzinome sind die häufigsten bösartigen Krebserkrankungen im Menschen und fordern jedes Jahr 20.000 Krebstote in Österreich. Im Kampf gegen Krebs versuchen Wissenschaftler in sogenannten zielgerichteten Therapien chemische Hemmstoffe gegen spezifische Moleküle (meist Proteine oder Enzyme) zu finden, die in Tumoren fälschlicherweise hyperaktiv sind. mTOR, eines dieser Zielproteine wurde als Schlüsselenzym in einem Signalübertragungsweg identifiziert, der in mehr als 50% maligner Tumore überaktiviert ist. Dies hat dazu geführt die Hemmung von mTOR als effektive Methode zur Krebstherapie anzusehen. Der spezifische mTOR Hemmstoff Rapamycin ist tatsächlich ein potenter negativer Regulator des Zellwachstums in Zellkulturmodellen. Jedoch hat die Hemmung von mTOR durch Rapamycin in Patienten nicht die erwartete Wirkung gezeigt. Nur in wenigen Krebsarten kam es zu einer Verminderung des Krebswachstums in vielen anderen Karzinomen war der Effekt schwach. Die Ursachen für die schlechte anti Krebs Wirkung sind noch immer unklar und verlangen nach weiteren Untersuchungen. Manche neuen klinischen Studien verwenden mTOR Hemmstoffe in Kombination mit anderen Chemotherapeutika oder anderen zielgerichteten Therapieansätzen. Einige dieser Kombinationstherapie Versuche zeigen vielversprechende erste Resultate.
Die präklinische Entwicklung von Krebsmedikamenten beruht primär auf Zellkulturexperimenten, die in Plastikkulturschalen gemacht werden. Die meisten physiologischen Parameter, wie zum Beispiel Gewebsaufbau, Zell-Zell Interaktionen, mechanische Eigenschaften und biochemische Netzwerke gehen unter diesen vereinfachten, zweidimensionalen Bedingungen verloren. Zellen, die in 3D Aggregaten (multizellulären Sphäroiden) wachsen, rekapitulieren die in vivo Situation von Tumoren viel besser. Multizelluläre Sphäroide zeigen vor allem sehr ähnliche Medikamentenreaktions- und Resistenzcharakteristika zu denen in vivo. Daraus folgt, dass diese speziellen vorklinischen Modelle relevanter zum Testen von potentiellen therapeutischen Wirkstoffen sind.
Wir haben ein solches physiologisches 3D Zellkulturmodell entwickelt, dass zum Testen von Hunderten chemischen Wirkstoffen auf deren anti-Krebs Wirkung verwendet werden kann. Damit haben wir vor systematisch Wirkstoffe zu identifizieren, die synergistisch mit Rapamycin arbeiten und in ihrer Kombination einen erhöhten wachstumshemmenden oder toxischen Effekt auf Krebszellen ausüben. Dabei werden wir eine Sammlung von 1200 chemischen Wirkstoffen benützen, die kommerziell erhältlich ist und ausschließlich bereits in der Klinik genehmigte Wirkstoffe enthält, um zu evaluieren, welcher dieser Stoffe in Kombination mir Rapamycin erhöhte anti-Tumor Wirkung zeigt. Die Verwendung von

existierenden Wirkstoffen für neue Therapieanwendungen ist in vieler Hinsicht von Vorteil; beispielsweise sind pharmakologische Eigenschaften bereits bekannt oder Nebenwirkungen. Zusätzlich zu ihren ursprünglich entwickelten Anwendungsgebieten werden 24 zugelassene Wirkstoffe so schon erfolgreich in anderen Indikationsgebieten verwendet. Zusätzlich zur Identifikation der neuen Wirkstoffkombinationen gegen Tumorwachstum werden wir mit dieser Methode auch neue Signalwege identifizieren, die an der Krebsentstehung maßgeblich beteiligt sind, und sie auf molekularer Ebene zu charakterisieren beginnen.

Schlüsselbegriffe:
mTOR, rapamycin, spheroid, 3D culture, screening, combination therapy